·肝纤维化及肝硬化·

DOI：10.12449/JCH250722

QTc间期对肝硬化腹水患者短期预后的预测价值

李　叶[1]，李生浩[2]，王晴晴[2]，张　露[1]，郑妍敏[1]

1 大理大学公共卫生学院，云南 大理 671000

2 昆明市第三人民医院肝病综合科，昆明 650000

通信作者：李生浩，doctorlee3h@163.com（ORCID：0000-0003-1207-3226）；王晴晴，wangqingqing1511@163.com（ORCID：0000-0001-8033-3216）

摘要：目的　探索校正的QT间期（QTc）与肝硬化腹水患者短期病死率的关系及其联合Child-Pugh分级对患者短期死亡的预测价值。**方法**　选取2022年10月—2024年3月因肝硬化腹水住院的245例患者为研究对象（训练集），另纳入2024年4月—10月同类患者88例进行外部验证（验证集）。收集患者人口学资料、基本临床资料及入院首次心电图相关指标，根据30天随访结果将患者分为死亡组和存活组，通过Lasso回归、单因素和多因素二元Logistic回归分析探索预后影响因素，构建死亡风险列线图模型，用受试者操作特征曲线（ROC曲线）、校准曲线及决策曲线对模型进行评价。采用Shapiro-Wilk检验对数据进行正态性分析，计量资料服从正态分布的两组间比较采用成组t检验，不服从正态分布的两组间比较采用Mann-Whitney U检验；计数资料两组间比较采用χ^2检验。**结果**　训练集病死率为35.1%（86/245），验证集病死率为30.7%（27/88）。经Lasso回归筛选，合并肿瘤、QTc间期、HCT、TBil、DBil、ALP、Alb、CHE、HDL-C、CEA、INR、MELD、Child-Pugh分级是肝硬化腹水患者30天死亡的潜在影响因素。单因素及多因素Logistic回归分析显示：QTc间期（OR=1.010，95%CI：1.001～1.020，P=0.039）、合并肿瘤（OR=6.904，95%CI：2.997～12.391，P<0.001）、TBil（OR=1.009，95%CI：1.004～1.014，P=0.001）和Child-Pugh分级（OR=2.532，95%CI：1.256～5.105，P=0.009）是肝硬化腹水患者30天死亡的独立危险因素。基于多因素Logistic分析结果构建列线图在训练集中的ROC曲线下面积为0.824，灵敏度和特异度分别为81.1%和74.4%，Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示P=0.673，校准曲线平均绝对误差为0.020；在验证集中的ROC曲线下面积为0.886，灵敏度和特异度分别为91.8%和70.4%，Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示P=0.965，校准曲线平均绝对误差为0.032；阈值概率为0.15～0.85时，决策曲线提示获益较好。预测模型的ROC曲线下面积（0.824）高于传统MELD评分（0.700）、MELD-Na评分（0.698）、Child-Pugh评分（0.674）（P值均<0.05）。**结论**　QTc间期是肝硬化腹水患者短期死亡的独立预测因子，且包含QTc和Child-Pugh分级的预后模型对患者短期病死率有较好的预测价值。

关键词：肝硬化；腹水；Child-Pugh分级；QT间期；危险因素

基金项目：国家自然科学基金地区科学基金项目（82260408）；云南省教育厅科学研究基金项目（2024J0863）；昆明市科技局社会发展与科技惠民计划项目（2023-1-NS-002）

Predictive value of QTc for short-term prognosis in patients with cirrhotic ascites

LI Ye[1]，*LI Shenghao*[2]，*WANG Qingqing*[2]，*ZHANG Lu*[1]，*ZHENG Yanmin*[1]

1. School of Public Health，Dali University，Dali，Yunnan 671000，China；2. General Department of Hepatology，The Third People's Hospital of Kunming，Kunming 650000，China

Corresponding authors：LI Shenghao，doctorlee3h@163.com（ORCID：0000-0003-1207-3226）；WANG Qingqing，wangqingqing1511@163.com（ORCID：0000-0001-8033-3216）

Abstract：Objective　To explore the relationship between corrected QT interval（QTc）and short-term mortality rate in patients with cirrhotic ascites and the predictive value of QTc combined with Child-Pugh class for short-term death. **Methods**　Patients

hospitalized with cirrhotic ascites from October 2022 to March 2024 were selected as study subjects (training set, n=245), and similar patients from April to October 2024 were included for external validation (validation set, n=88). Patients' demographic data, basic clinical data, and first electrocardiography related indicators on admission were collected. Patients were divided into a death group and a survival group according to the 30-day follow-up result. The influencing factors for prognosis were explored by Lasso regression and univariate and multivariate binary logistic regression. A death risk nomogram model was constructed and evaluated by receiver operating characteristic curve (ROC curve), calibration curve, and decision curve. Data were analyzed for normality using Shapiro-Wilk test. Pairwise comparison for continuous data that were normally distributed was conducted by the independent-samples t test. Pairwise comparison for continuous data that were not normally distributed was conducted by the Mann-Whitney U test. Pairwise comparison for categorical data was performed using the chi-square test. **Results** The mortality rates were 35.1% (86/245) in the training set and 30.7% (27/88) in the validation set. Lasso regression showed that combined tumor, QTc, hematocrit, total bilirubin (TBil), direct bilirubin, alkaline phosphatase, albumin, cholinesterase, high-density lipoprotein cholesterol, carcinoembryonic antigen, international normalized ratio, model for end-stage liver disease (MELD), and Child-Pugh class were potential influencing factors for 30-day death in patients with cirrhotic ascites. Univariate and multivariate logistic regression showed that QTc (odds ratio[OR]=1.010, 95% confidence interval [CI]: 1.001—1.020, P=0.039), presence of tumor (OR=6.904, 95%CI: 2.997—12.391, P<0.001), TBil (OR=1.009, 95%CI: 1.004—1.014, P=0.001), and Child-Pugh class (OR=2.532, 95%CI: 1.256—5.105, P=0.009) were independent risk factors for 30-day death in patients with cirrhotic ascites. For the nomogram model constructed based on the results of the multivariate logistic analysis, the area under the ROC curve in the training set was 0.824; the sensitivity and specificity were 81.1% and 74.4%, respectively; the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed P=0.673; the mean absolute error of the calibration curve was 0.020. The area under the ROC curve in the validation set was 0.886; the sensitivity and specificity were 91.8% and 70.4%, respectively; the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed P=0.965; the mean absolute error of the calibration curve was 0.032. With the threshold probability of 0.15 to 0.85, the decision curve suggested a good benefit. The area under the ROC curve of the predictive model (0.824) was greater than conventional MELD score (0.700), MELD-Na score (0.698), and Child-Pugh score (0.674) (all P<0.05). **Conclusion** QTc is an independent predictor of short-term death in patients with cirrhotic ascites, and the prognostic model including QTc and Child-Pugh class has a good predictive value for short-term mortality rate.

Key words: Liver Cirrhosis; Ascites; Child-Pugh Score; QT Interval; Risk Factors

Research funding: Regional Science Foundation of National Natural Science Foundation of China (82260408); Scientific Research Foundation of Yunnan Education Department (2024J0863); Social Development and Technology Benefit Program Project of Kunming Science and Technology Bureau (2023-1-NS-002)

在我国，肝硬化是一个重大的健康挑战，近40%的肝硬化患者可能长期无症状，一旦出现相关并发症可能立即发生病情恶化，甚至进展至需要肝移植治疗或死亡[1]。腹水是肝硬化最常见的并发症，具有潜在致死性，有研究报道腹水发生后患者的1年病死率高达24%[2]，中位生存期甚至仅为1.1年[3]。

QT间期延长是肝硬化患者十分常见的电生理异常表现，临床上常采用经心率校正的QT间期（corrected QT interval，QTc）进行分析。QTc间期延长可独立预测肝硬化患者6周病死率[4]，且与患者的Child-Pugh分级显著相关[5]。Child-Pugh分级可用于评估肝硬化患者预后，其是肝硬化患者2年死亡的独立危险因素[6]。虽然以上研究证实QTc间期、Child-Pugh分级与肝硬化患者预后有关，但目前研究大多是分别分析二者与肝硬化患者短期死亡的关系，而鲜有将QTc间期与Child-Pugh分级联合用于评估肝硬化不良预后风险的报道，尤其是针对腹水人群；同时，二者联合对肝硬化患者短期死亡的预测价值尚不十分清楚。因此，本研究旨在分析QTc间期对肝硬化腹水人群短期死亡的预测价值，建立包含QTc间期和Child-Pugh分级的肝硬化腹水短期死亡风险模型，从而及时识别短期死亡事件发生的高危患者，为改善患者预后提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象 选取2022年10月—2024年3月因肝硬化腹水在昆明市第三人民医院住院的患者为研究对象

（训练集），另纳入2024年4月—2024年10月同类患者进行外部验证（验证集），对以上入组患者，随访30天生存情况。出院后患者的随访由专人通过查阅病例及电话随访获取患者的结局信息，并根据随访结果将患者分为死亡组和存活组。

1.2 纳入和排除标准 肝硬化腹水的诊断参照《肝硬化腹水诊疗指南（2023版）》[7]。纳入标准：（1）年龄≥18岁；（2）符合肝硬化腹水典型的影像学及临床表现。排除标准：（1）非肝硬化腹水；（2）肝外恶性肿瘤；（3）患有严重的心脏、呼吸、肾脏等系统疾病；（4）临床资料及随访数据不完整。

1.3 资料收集 以确诊肝硬化腹水为基线，通过医院病历系统查阅并收集患者资料，包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史及是否合并高血压、糖尿病、肿瘤等；通过症状、检验及影像学了解是否有肝硬化及失代偿事件（如腹水、消化道出血、肝性脑病和肝肾综合征）。临床及实验室检查数据包括：患者入院首次心电图检查数据及入院当天或次日清晨空腹相关检查结果（血常规、血生化、肝肾功能、凝血功能、炎症学指标、腹水深度等）。根据病史、临床表现及实验室检查结果计算终末期肝病模型（MELD）、MELD-Na、Child-Pugh评分、Child-Pugh分级等。由双人分别录入核查住院及随访信息。

1.4 统计学方法 使用SPSS 26.0和R4.4.1进行统计学分析。采用Shapiro-Wilk检验对数据进行正态性分析，计量资料服从正态分布以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用成组t检验，不服从正态分布以$M(P_{25}\sim P_{75})$表示，两组间比较采用Mann-Whitney U检验；计数资料两组间比较采用χ^2检验。在训练集中使用Lasso回归分析初步筛选对肝硬化腹水30天死亡有潜在影响的预测因子，并采用单因素和多因素Logistic回归的方法对筛选出的预测因素进一步分析。通过R软件，纳入多因素Logistic回归分析结果中$P<0.05$的变量，绘制列线图。使用受试者操作特征曲线（ROC曲线）评价模型的预测价值，应用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验进行验证，Bootstrap法重复抽样1 000次绘制校准曲线及DCA决策曲线，判断模型拟合程度与预测收益。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝硬化腹水患者基本临床特征 根据纳入和排除标准，排除非肝硬化腹水3例，临床资料不完整者13例，肝移植者5例，共纳入333例肝硬化腹水患者，其中训练集245例，验证集88例。训练集中男173例（70.6%），女72例（29.4%），平均年龄54.35岁；肝硬化的病因包括慢性病毒感染167例（68.2%）、酒精性24例（9.8%）、其他原因54例（22.0%）；肝硬化相关失代偿事件包括消化道出血13例（5.3%）、肝性脑病31例（12.7%）、脓毒症10例（4.1%）。验证集中男59例（67.0%），女29例（33.0%），平均年龄56.14岁；肝硬化的病因包括慢性病毒感染58例（65.9%）、酒精性10例（11.4%）、其他原因20例（22.7%）；肝硬化相关失代偿事件包括消化道出血13例（14.8%），肝性脑病5例（5.7%）、脓毒症4例（4.5%）。纳入患者均完成30天的跟踪随访。训练集死亡86例（35.1%）；验证集死亡27例（30.7%）。

2.2 训练集和验证集患者的临床资料比较 在训练集中，伴失代偿事件、合并症、有无肿瘤、QTc间期、心率、白细胞（WBC）、中性粒细胞（NEUT）、血小板（PLT）、红细胞分布宽度（RDW-CV）、血清钠离子（Na）及氯离子（Cl）、尿素（UREA）、C反应蛋白（CRP）、降钙素原（PCT）、总胆红素（TBil）、直接胆红素（DBil）、GGT、ALP、ALT、AST、白蛋白（Alb）、前白蛋白（PA）、胆碱酯酶（ChE）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、癌胚抗原（CEA）、甲胎蛋白（AFP）、糖类抗原125（CA125）、糖类抗原19-9（CA19-9）、凝血酶原时间（PT）、凝血酶原活动度（PTA）、国际标准化比值（INR）、MELD评分、MELD-Na评分、Child-Pugh评分及分级在存活组和死亡组间差异均有统计学意义（P值均<0.05）（表1）。性别、年龄、吸烟、饮酒、病因、心电轴、QRS波群（QRS）、PR间期（PR）、QT间期（QT）、V1导联S波振幅（SV1）、V5导联R波振幅（RV5）、V6导联R波振幅+S波振幅（R+S）、淋巴细胞、红细胞、血红蛋白、红细胞压积（HCT）、血清钾离子、血清钙离子、血清二氧化碳、肌酐、尿酸、血糖、总蛋白、球蛋白、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、门静脉宽度、腹水深度、肺动脉收缩压、射血分数、心脏左室短轴缩短率差异均无统计学意义（P值均>0.05）。

在验证集中，有无肿瘤、QTc间期、RV5、PLT、RDW-CV、Na、Cl、CRP、PCT、DBil、GGT、ALP、AST、PA、HDL-C、LDL-C、AFP、CA125、腹水深度、MELD-Na在存活组和死亡组间差异均有统计学意义（P值均<0.05）；其余指标在两组间的差异均无统计学意义（P值均>0.05）（表2）。

2.3 Lasso回归筛选30天死亡的影响因素 以30天是否发生死亡为因变量，使用Lasso回归分析在训练集中筛选出非零系数的预测变量，采用10折交叉验证、选择最小均方误差和最小距离标准误差的lambda（λ）为模型的最优值，此时λ=0.075。经筛选，合并肿瘤、QTc间期、

表1 训练集肝硬化腹水患者30天内存活组与死亡组基本临床资料比较

Table 1 Comparison of basic clinical data between survival group and death group of patients with cirrhosis ascites in the training set

变量	总计（n=245）	存活组（n=159）	死亡组（n=86）	统计值	P值
失代偿事件[例(%)]				χ^2=17.949	<0.001
无	191(78.0)	131(82.4)	60(69.8)		
消化道出血	13(5.3)	12(7.5)	1(1.2)		
肝性脑病	31(12.7)	13(8.2)	18(20.9)		
脓毒症	10(4.1)	3(1.9)	7(8.1)		
合并症[例(%)]				χ^2=32.833	<0.001
无	146(59.6)	107(67.3)	39(45.3)		
高血压	23(9.4)	12(7.5)	11(12.8)		
糖尿病	36(14.7)	25(15.7)	11(12.8)		
高血压+糖尿病	18(7.3)	8(5.0)	10(11.6)		
其他	22(9.0)	7(4.4)	15(17.4)		
肿瘤[例(%)]				χ^2=32.325	<0.001
无	165(67.3)	127(79.9)	38(44.2)		
有	80(32.7)	32(20.1)	48(55.8)		
QTc(ms)	454.09±39.06	448.64±39.23	464.17±36.88	t=−3.076	0.003
心率(次/min)	77.00(68.00～88.00)	75.00(66.00～86.50)	82.50(73.00～90.75)	Z=−2.796	0.005
WBC(10^9/L)	4.78(3.21～7.29)	4.23(3.00～5.76)	6.71(4.17～9.58)	Z=−5.075	<0.001
NEUT(10^9/L)	3.12(1.98～5.12)	2.76(1.76～4.04)	4.19(2.75～7.69)	Z=−5.251	<0.001
PLT(10^9/L)	91.50(64.75～143.00)	84.00(63.00～132.50)	111.00(70.00～160.00)	Z=−2.302	0.021
RDW-CV(%)	15.50(14.20～17.00)	15.20(13.85～16.90)	16.00(14.88～17.60)	Z=−2.999	0.003
Na(mmol/L)	138.40(135.70～140.60)	138.80(136.43～140.98)	137.70(134.82～139.90)	Z=−2.061	0.009
Cl(mmol/L)	106.45(103.18～109.23)	106.90(104.32～109.30)	104.85(101.35～108.45)	Z=−2.856	0.004
UREA(mmol/L)	4.95(3.95～7.11)	4.59(3.75～6.34)	6.37(4.66～8.55)	Z=−4.343	<0.001
CRP(mg/L)	11.06(3.43～27.00)	5.51(1.71～17.82)	19.91(10.28～38.57)	Z=−5.753	<0.001
PCT(ng/mL)	0.21(0.10～0.61)	0.15(0.09～0.39)	0.42(0.16～1.08)	Z=−4.786	<0.001
TBil(μmol/L)	31.90(18.60～69.30)	26.20(17.75～44.90)	50.05(22.48～179.45)	Z=−4.462	<0.001
DBil(μmol/L)	13.60(7.60～38.80)	10.90(6.90～21.55)	24.40(11.40～116.80)	Z=−5.257	<0.001
GGT(U/L)	89.00(43.50～184.00)	68.05(39.25～146.00)	121.00(70.00～261.50)	Z=−3.616	<0.001
ALP(U/L)	148.00(99.00～224.00)	132.50(91.00～187.50)	186.00(127.00～294.50)	Z=−4.614	<0.001
ALT(U/L)	33.00(23.00～72.00)	30.00(21.00～54.00)	41.00(28.00～93.50)	Z=−2.466	0.014
AST(U/L)	53.00(36.00～106.00)	44.00(32.00～73.50)	78.00(44.50～161.25)	Z=−4.065	<0.001
PA(mg/I)	70.90(47.10～107.50)	81.80(50.45～111.95)	57.90(34.35～98.60)	Z=−2.973	0.003
Alb(g/L)	29.48±6.26	30.28±6.53	27.97±5.45	t=2.945	0.006
ChE(U/L)	2 910.00(2 136.75～4 141.00)	3 410.00(2 381.00～4 646.00)	2 324.00(1 753.00～3 113.00)	Z=−5.176	<0.001
HDL-C(mmol/L)	0.78±0.46	0.88±0.44	0.57±0.42	t=5.331	<0.001
CEA(ng/mL)	3.42(2.23～4.96)	3.23(2.11～4.61)	3.88(2.70～5.88)	Z=−3.148	0.002
AFP(ng/mL)	6.08(2.92～47.38)	5.06(2.77～16.08)	27.89(4.51～2 169.00)	Z=−4.625	<0.001
CA125(U/mL)	110.95(36.15～316.98)	76.90(27.10～246.12)	228.74(91.78～462.85)	Z=−4.347	<0.001
CA19-9(U/mL)	33.59(15.96～70.85)	31.04(15.23～58.08)	45.27(22.73～132.16)	Z=−2.667	0.008
PT(s)	16.50(15.38～18.50)	16.20(15.22～17.70)	17.05(15.53～19.85)	Z=−2.910	0.004
PTA(%)	59.55±15.50	61.85±14.53	55.32±16.41	t=3.090	0.002
INR	1.40(1.26～1.60)	1.35(1.25～1.49)	1.48(1.31～1.77)	Z=−3.815	<0.001
MELD评分(分)	63.75±7.44	61.85±6.11	67.24±8.39	t=−5.249	<0.001
MELD-Na评分(分)	63.72(59.19～68.95)	61.99(58.11～66.46)	67.10(61.84～74.52)	Z=−5.117	<0.001
Child-Pugh评分(分)	10.00(8.00～12.00)	9.00(8.00～11.00)	11.00(9.00～12.00)	Z=−4.549	<0.001
Child-Pugh分级[例(%)]				χ^2=27.061	<0.001
A级	13(5.3)	12(7.5)	1(1.2)		
B级	107(43.7)	85(53.5)	22(25.6)		
C级	125(51.0)	62(39.0)	63(73.3)		

表2 验证集肝硬化腹水患者30天内存活组与死亡组基本临床资料比较

Table 2 Comparison of basic clinical data between survival group and death group of patients with cirrhosis ascites in the validation set

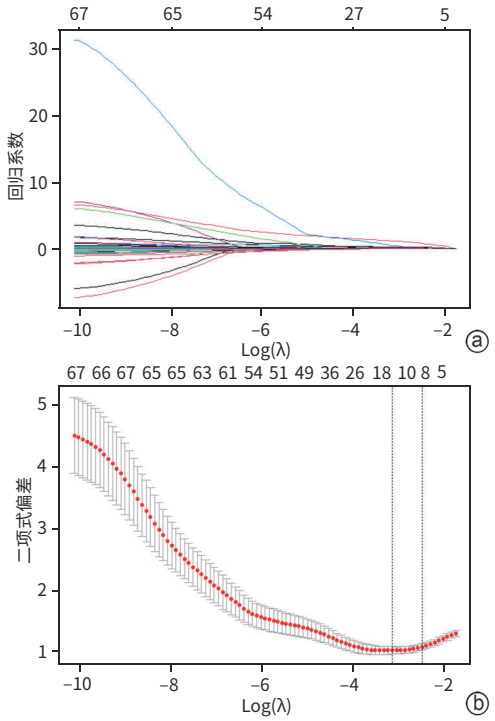
变量	总计（n=88）	存活组（n=61）	死亡组（n=27）	统计值	P值
肿瘤[例(%)]				χ^2=36.475	0.001
无	64(72.7)	56(91.8)	8(29.6)		
有	24(27.3)	5(8.2)	19(70.4)		
QTc(ms)	432.50(417.50～458.50)	432.00(418.00～454.00)	433.00(414.50～462.00)	Z=−0.566	0.047
RV5(mv)	0.84(0.66～1.23)	0.91(0.70～1.45)	0.76(0.57～1.01)	Z=−2.240	0.025
PLT(10^9/L)	82.00(55.50～128.00)	70.00(45.25～110.00)	113.00(84.00～148.50)	Z=−2.808	0.005
RDW-CV(%)	15.90(14.40～19.10)	15.25(13.88～18.18)	17.20(15.50～21.40)	Z=−2.510	0.012
Na(mmol/L)	136.90(133.28～139.60)	137.80(134.70～140.00)	133.50(130.85～137.00)	Z=−3.393	0.001
Cl(mmol/L)	105.35(101.08～108.75)	107.40(103.90～109.60)	102.20(98.75～104.85)	Z=−3.067	0.002
CRP(mg/L)	16.38(4.36～34.32)	10.08(3.01～21.03)	34.01(10.32～49.59)	Z=−3.348	0.001
PCT(ng/mL)	0.26(0.12～1.16)	0.19(0.09～0.65)	0.49(0.19～1.40)	Z=−2.229	0.026
DBil(μmol/L)	19.20(10.18～57.85)	15.70(7.70～40.40)	26.60(16.90～66.35)	Z=−2.244	0.025
GGT(U/L)	116.40(43.30～245.90)	100.00(37.60～188.20)	202.80(56.73～332.15)	Z=−2.198	0.028
ALP(U/L)	135.00(94.00～209.00)	119.00(89.00～154.00)	219.00(133.75～356.50)	Z=−3.593	0.001
AST(U/L)	68.50(40.75～115.00)	58.00(31.00～97.00)	102.00(64.50～148.00)	Z=−2.642	0.008
PA(mg/I)	55.10(41.75～90.90)	63.80(43.60～97.90)	49.25(37.68～63.25)	Z=−1.970	0.049
HDL-C(mmol/L)	0.55(0.26～0.98)	0.70(0.26～1.07)	0.43(0.27～0.55)	Z=−2.498	0.012
LDL-C(mmol/L)	1.89(1.48～2.69)	1.71(1.35～2.48)	2.00(1.66～3.39)	Z=−2.474	0.013
AFP(ng/mL)	6.23(3.06～183.72)	4.82(3.01～24.51)	238.82(4.46～11 188.17)	Z=−2.746	0.006
CA125(U/mL)	249.45(42.46～541.92)	151.35(23.63～320.20)	454.46(241.44～613.69)	Z=−3.376	0.001
腹水深度(mm)	52.19±28.29	46.00±27.36	66.19±25.66	t=−3.334	0.022
MELD-Na评分(分)	63.97(59.55～71.71)	63.22(58.83～69.86)	68.84(63.67～74.66)	Z=−2.170	0.030

HCT、TBil、DBil、ALP、Alb、ChE、HDL-C、CEA、INR、MELD、Child-Pugh分级是肝硬化腹水患者30天死亡的潜在影响因素（图1）。

2.4 Logistic回归分析30天死亡的影响因素 对Lasso回归中筛选出的变量进行单因素Logistic回归分析，结果表明，合并肿瘤、QTc间期、HCT、TBil、DBil、ALP、Alb、ChE、HDL-C、CEA、INR、MELD、Child-Pugh分级与肝硬化腹水患者30天死亡密切相关。

基于上述单因素Logistic回归分析结果，进一步行多因素Logisti回归分析，结果显示：合并肿瘤（OR=6.904，P<0.001）、QTc间期（OR=1.010，P=0.039）、TBil（OR=1.009，P=0.001）和Child-Pugh分级（OR=2.532，P=0.009）是肝硬化腹水患者30天死亡的独立危险因素（表3）。共线性诊断显示：合并肿瘤、QTc间期、TBil和Child-Pugh分级的方差膨胀因子（VIF）为1.006、1.043、1.244和1.273，容差为0.994、0.959、0.804和0.785，条件指数为1.000、2.099、2.669和10.854，提示4个指标间不存在共线性。

2.5 列线图绘制 根据多因素Logistic回归分析的结果，以30天是否发生死亡为结局事件，肿瘤、QTc间期、TBil和Child-Pugh分级为预测因素，绘制列线图（图2）。结果显示，合并肿瘤、QTc间期为480 ms、TBil为20 μmol/L和



注：a，Lasso回归变量筛选动态过程图；b，Lasso回归变量交叉验证过程图。

图1 肝硬化腹水患者30天死亡影响因素的Lasso回归分析

Figure 1 Lasso regression of influencing factors of 30-day death in cirrhotic ascites patients

表3　肝硬化腹水患者30天死亡的单因素及多因素Logistic回归分析

Table 3　Univariate and multivariate Logistic regression of 30-day death in cirrhotic ascites patients

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%*CI*	*P*值	*OR*	95%*CI*	*P*值
肿瘤	5.013	2.819～8.950	<0.001	6.904	2.997～12.391	<0.001
QTc	1.011	1.004～1.019	0.004	1.010	1.001～1.020	0.039
HCT	1.022	1.001～1.042	0.037			
TBil	1.010	1.006～1.014	0.001	1.009	1.004～1.014	0.001
DBil	1.013	1.008～1.019	0.001			
ALP	1.004	1.002～1.016	<0.001			
Alb	0.941	0.900～0.983	0.007			
ChE	1.000	0.999～1.000	<0.001			
HDL-C	0.177	0.086～0.360	0.001			
CEA	1.119	1.020～1.229	0.018			
INR	7.941	2.911～21.658	<0.001			
MELD	1.114	1.068～1.162	0.001			
Child-Pugh分级	3.834	2.242～6.554	<0.001	2.532	1.256～5.105	0.009

Child-Pugh分级为B级时患者总得分为151分，患者30天发生死亡的概率为0.479。

2.6　模型评价　训练集ROC曲线下面积（AUC）为0.824（95%*CI*：0.767～0.881），最佳截断值为0.405，灵敏度和特异度分别为81.1%和74.4%；Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示χ^2=5.769，*P*=0.673，采用Bootstrap法对列线图模型进行内部验证，校正曲线与理想曲线拟合良好，校准曲线平均绝对误差为0.020（图3a、b）。

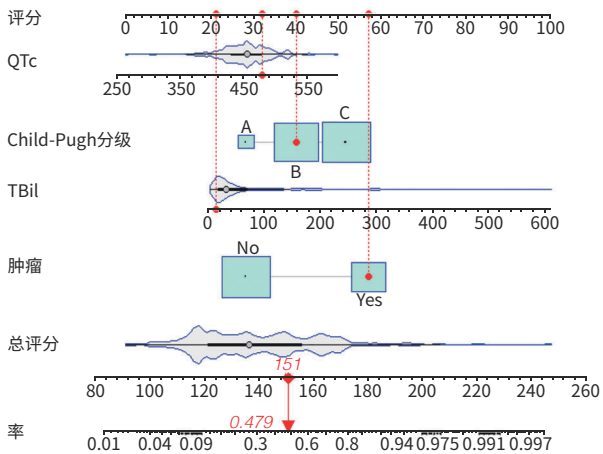


图2　肝硬化腹水患者30天死亡风险的动态列线图模型

Figure 2　Dynamic nomogram model of 30-day mortality risk in cirrhotic ascites patients

验证集AUC为0.886（95%*CI*：0.815～0.957），最佳截断值为0.413，灵敏度和特异度分别为91.8%和70.4%；Hosmer-Lemeshow拟合优度检验显示χ^2=2.419，*P*=0.965，采用Bootstrap法对列线图模型进行外部验证，校正曲线与理想曲线拟合较好，校准曲线平均绝对误差为0.032（图3d、e）。

DCA结果显示，当肝硬化腹水患者发生30天死亡的阈值概率处于0.15～0.85时，使用此列线图的净获益较高，提示列线图具有较好的临床适用性（图3c、f）。

2.7　列线图与其他模型对肝硬化腹水患者30天死亡预测价值的比较　Delong检验结果显示，列线图模型预测肝硬化腹水患者30天死亡的AUC显著高于传统MELD评分、MELD-Na评分、Child-Pugh评分，差异均有统计学意义（*Z*值分别为3.271、3.364和4.696，*P*值均<0.05）（表4）。

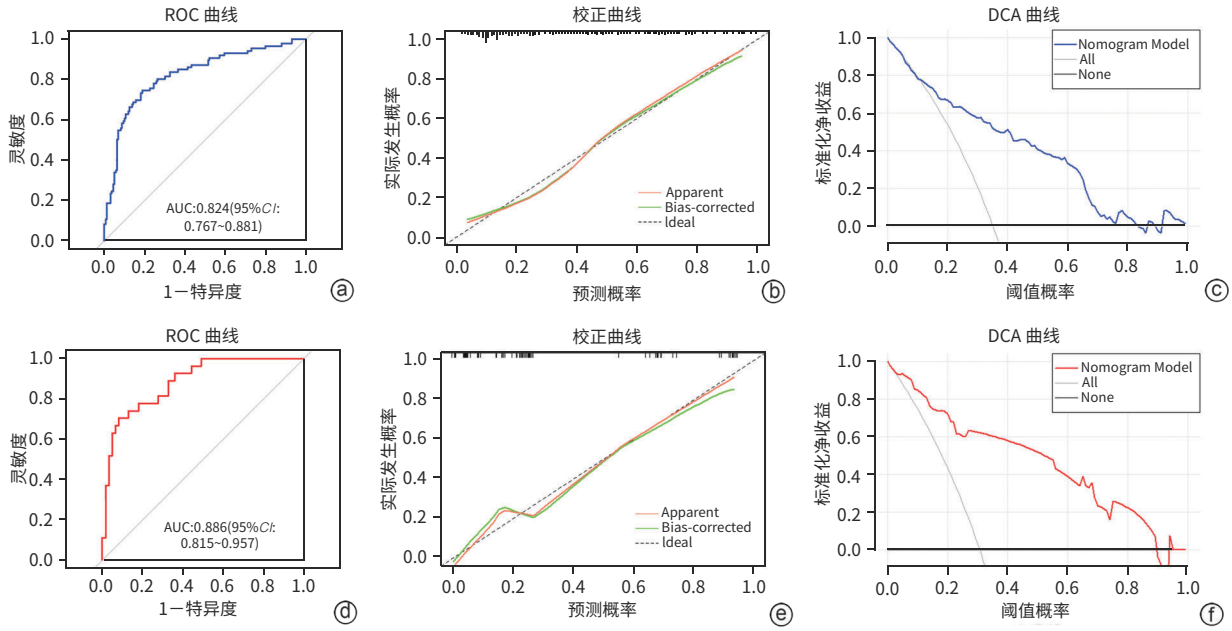
3　讨论

腹水是肝硬化患者最常见的并发症之一，也是肝硬化由代偿期向失代偿期过渡的重要标志[8-9]，其发展主要受门静脉高压、全身性炎症反应及内脏动脉血管舒张等因素驱动。随着病情进展，可能引发自发性细菌性腹膜炎、肝肾综合征、复发性/顽固性腹水及肝性胸水等并发症，这些并发症不仅会加重患者病情，增加住院频率，

表4　列线图与其他模型对肝硬化腹水患者30天死亡的预测价值比较

Table 4　Comparison of predictive value of nomograms and other models for 30-day death in cirrhotic ascites

评分模型	AUC	95%*CI*	截断值	灵敏度（%）	特异度（%）	*P*值
列线图	0.824	0.767～0.881	0.405	81.1	74.4	<0.001
MELD评分	0.700	0.630～0.770	65.730	77.2	54.7	<0.001
MELD-Na评分	0.698	0.628～0.769	65.108	70.9	61.6	<0.001
Child-Pugh评分	0.674	0.605～0.743	9.500	72.1	59.7	<0.001



注：a、b、c，训练集；d、e、f，验证集。

图3　训练集与验证集的ROC曲线、校正曲线及DCA曲线

Figure 3　ROC curves，calibration curves，and DCA curves for the training and validation sets

导致患者病死率升高，还给全球公共卫生带来沉重负担[10-11]。因此分析患者预后的影响因素，采用临床上易获取的指标及数据构建预测模型评估不良预后发生风险，进而对临床治疗及时做出调整，对于改善预后有重要意义。

有研究报道，与无并发症的肝硬化患者相比，有并发症（如腹水和肝性脑病）者QTc间期明显延长[12]。肝硬化患者出现腹水后，可促使膈肌抬高导致心脏的解剖位置发生一定的改变，心脏外膜受到压迫，影响心肌细胞除极、复极。此外，肝硬化患者长期存在慢性炎症状态，体内有大量的促炎因子累积，同时随着患者病情加重，门静脉血流入肝减少，对Kupffer细胞功能产生影响而促进内毒素血症发生，一方面可导致搏出量增加而加重心脏负荷，另一方面可引起心肌细胞浑浊肿胀导致电位传导障碍，最终影响心肌复极过程，心电图检查表现为QTc间期延长[13-14]，患者室性心律失常发生风险显著升高，这可能使患者病死率增加[15]。本研究显示，死亡组患者QTc间期长于存活组，且多因素分析表明QTc间期是肝硬化腹水患者30天死亡的独立危险因素。一项QTc间期延长预测肝硬化患者长期病死率的研究显示，在整个队列和倾向性评分匹配子集中，QTc间期延长是患者3年死亡的独立危险因素，且进一步亚组分析表明，其在肝硬化腹水患者中依然具备类似的预测价值[16]。这可能是QTc延长导致心律失常和肝硬化心肌病[17]，而肝硬化心肌病参与肝硬化并发症（如肝肾综合征）的发病进程，加速临床病情恶化[18]。

传统的Child-Pugh评分一直是失代偿期肝硬化患者最常用的预后指标之一，Child-Pugh分级也广泛用于评价终末期肝病患者的疾病严重程度[19]。本研究发现，死亡组中Child-Pugh C级患者占比远多于存活组。Kumar等[20]发现Child-Pugh分级对肝硬化失代偿期患者院内病死率具有很高的预测价值，本研究也验证了Child-Pugh分级为肝硬化腹水患者短期死亡的风险指标。Child-Pugh评分是QTc间期时长变异性的独立预测因子，QTc间期延长患者的Child-Pugh评分更高，且Child-Pugh分级越高，QT间期延长的发生率和QT间期时长增加越明显[21]。在多变量分析中，当调整了Child-Pugh分级时，QTc间期仍具有预测能力，表明QTc间期作为预后影响因素的重要性。TBil水平与肝脏相关病死率的增加独立相关[22]。本研究也发现TBil及合并肿瘤是肝硬化腹水患者30天死亡的独立预测因子。进而将QTc间期与Child-Pugh分级、合并肿瘤及TBil相结合建立预后预测模型，并通过多种方式验证了其可靠性和准确度，且发现其比目前可用的传统预后模型更能可靠地预测患者的30天病死率，这可能源于预测模型不仅包括肝功能障碍指标（如Child-Pugh分级），还包括心脏功能障碍指标（QTc间期）。QTc间期异常会损害心脏对应激条件的反应[23]，且与患者肝功能障碍有关，可导致患者病情进一步加

重[24]。研究显示，基于QTc间期延长、MELD-Na评分、消化道出血史及血清白蛋白等参数构建的风险评分模型可有效预测肝硬化患者的死亡风险，随着评分增加，患者生存率逐渐降低，且风险模型证实QTc间期延长增加患者死亡风险[5]。Kim等[25]的一项回顾性研究发现QTc间期是终末期肝硬化患者死亡的一个显著预测因子，该研究表明任何水平（轻度、中度或重度）的QTc间期延长均与病死率显著增加相关，且QTc延长预测病死率的效能高于MELD、MELD-Na及其组分，进一步验证了QTc间期在预测肝硬化生存期方面的重要作用。

综上所述，肝硬化腹水患者由于全身炎症更重，并发症发生率更高等原因而表现为短期高病死率。QTc间期是一个可靠的预后参数，包含QTc间期和Child-Pugh分级的预后模型可以提示死亡风险，有助于提高目前预测肝硬化腹水患者死亡风险的能力，为识别死亡风险非常高的患者提供了初步信息。

目前对肝硬化患者QTc间期延长的研究较少，且针对肝硬化腹水这一特殊群体的研究鲜有报道。本文将研究对象聚焦到肝硬化腹水人群并探索QTc间期对其短期死亡率的影响，同时建立了包含QTc间期和Child-Pugh分级在内的、更为简化客观的列线图预测模型，并通过多种方式验证了模型的效能与准确度。但本研究为回顾性研究，在收集临床资料及随访资料时有一定的局限性，同时随访时间及样本量有待进一步增加，未来将设计更完善、随访时间更长和样本量更大的前瞻性队列研究进行验证。

伦理学声明：本研究方案于2024年8月13日经由昆明市第三人民医院伦理委员会审批，批号：202408130018。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：李叶负责课题设计，资料分析，撰写论文；张露、郑妍敏参与收集数据；李生浩、王晴晴负责指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] POORDAD FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver[J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(5): 925-937. DOI: 10.1185/03007995.2015.1021905.

[2] KAZANKOV K, JENSEN HK, WATSON H, et al. QT interval corrected for heart rate is not associated with mortality in patients with cirrhosis and ascites[J]. Scand J Gastroenterol, 2019, 54(11): 1376-1378. DOI: 10.1080/00365521.2019.1677767.

[3] TAPPER EB, PARIKH ND. Diagnosis and management of cirrhosis and its complications: A review[J]. JAMA, 2023, 329(18): 1589-1602. DOI: 10.1001/jama.2023.5997.

[4] BISELLI M, GRAMENZI A, LENZI B, et al. Development and validation of a scoring system that includes corrected QT interval for risk analysis of patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(7): 1388-1397.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.006.

[5] JAHANGIRI S, ABDIARDEKANI A, JAMSHIDI S, et al. Electrocardiographic characteristics of cirrhotic patients and their association with Child-Pugh score[J]. Clin Cardiol, 2023, 46(8): 967-972. DOI: 10.1002/clc.24089.

[6] FUJIYAMA S, AKUTA N, SEZAKI H, et al. Mortality rates and risk factors in 1412 Japanese patients with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis: a retrospective long-term cohort study[J]. BMC gastroenterology, 2021, 21(1): 189. DOI: 10.1186/s12876-021-01770-0.

[7] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of ascites in Liver Cirrhosis (2023 edition) [J]. Chin J Liver Dis, 2023, 31(8): 813-826. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230719-00011.
中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水诊疗指南(2023年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(8): 813-826. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230719-00011.

[8] Branch of Gastrointestinal Diseases, China Association of Chinese Medicine. Expert consensus on Traditional Chinese Medicine diagnosis and treatment of ascites due to cirrhosis (2023) [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(12): 2775-2781.
中华中医药学会脾胃病分会. 肝硬化腹水中医诊疗专家共识(2023)[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(12): 2775-2781.

[9] ZHANG LL, HU JH, DAI XC, et al. Research progress on the relationship between cirrhotic ascites and intestinal mucosal barrier function [J/CD]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2023, 15(2): 23-27. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.02.005.
张丽丽, 胡建华, 代欣璨, 等. 肝硬化腹水与肠黏膜屏障功能关系研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(2): 23-27. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.02.005.

[10] CAMMAROTA S, CITARELLA A, BERNARDI FF, et al. Burden of compensated and decompensated cirrhosis: Real world data from an Italian population-based cohort study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(13): 4490-4498. DOI: 10.26355/eurrev_202107_26240.

[11] TONON M, PIANO S. Cirrhosis and portal hypertension: How do we deal with ascites and its consequences[J]. Med Clin North Am, 2023, 107(3): 505-516. DOI: 10.1016/j.mcna.2022.12.004.

[12] GŁÓWCZYŃSKA R, GALAS M, OŁDAKOWSKA-JEDYNAK U, et al. Pretransplant QT interval: The relationship with severity and etiology of liver disease and prognostic value after liver transplantation[J]. Ann Transplant, 2018, 23: 622-630. DOI: 10.12659/AOT.908769.

[13] TSIOMPANIDIS E, SIAKAVELLAS SI, TENTOLOURIS A, et al. Liver cirrhosis-effect on QT interval and cardiac autonomic nervous system activity[J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2018, 9(1): 28-36. DOI: 10.4291/wjgp.v9.i1.28.

[14] TAHATA Y, SAKAMORI R, URABE A, et al. Liver fibrosis is associated with corrected QT prolongation during ledipasvir/sofosbuvir treatment for patients with chronic hepatitis C[J]. Hepatol Commun, 2018, 2(8): 884-892. DOI: 10.1002/hep4.1206.

[15] LEE W, VANDENBERK B, RAJ SR, et al. Prolonged QT interval in cirrhosis: Twisting time?[J]. Gut Liver, 2022, 16(6): 849-860. DOI: 10.5009/gnl210537.

[16] LI SH, HAO XW, LIU SM, et al. Prolonged QTc interval predicts long-term mortality in cirrhosis: A propensity score matching analysis [J]. Scand J Gastroenterol, 2021, 56(5): 570-577. DOI: 10.1080/00365521.2021.1901307.

[17] TURCO L, GARCIA-TSAO G, MAGNANI I, et al. Cardiopulmonary hemodynamics and C-reactive protein as prognostic indicators in compen-

sated and decompensated cirrhosis[J]. J Hepatol, 2018, 68(5): 949-958. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.12.027.
[18] WANG Y, OU XJ, JIA JD. The importance of hyperdynamic circulation in the progression of liver cirrhosis and its therapeutic strategies[J]. Chin J Hepatol, 2017, 25(7): 544-547. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.07.016.
王宇, 欧晓娟, 贾继东. 高动力循环在肝硬化疾病进展中的重要性及其治疗策略[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(7): 544-547. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.07.016.
[19] PENG Y, QI XS, GUO XZ. Child-pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(8): e2877. DOI: 10.1097/MD.0000000000002877.
[20] KUMAR S, SHAH S, SINGH B, et al. Comparison between creatinine-modified pugh score and child-pugh score for prognostication in decompensated cirrhosis[J]. Cureus, 2024, 16(6): e62311. DOI: 10.7759/cureus.62311.
[21] LU LH, LV XY, WU QM, et al. Comparison of electrocardiogram and QT interval between viral hepatitis cirrhosis and alcoholic cirrhosis[J]. Cardiol Res Pract, 2022, 2022: 6934418. DOI: 10.1155/2022/6934418.
[22] CHEN QL, ZHONG R, WANG Y, et al. The albumin-bilirubin score as a predictor of liver-related mortality in primary biliary cholangitis with compensated cirrhosis[J]. Dig Dis, 2023, 41(6): 946-956. DOI: 10.1159/000531557.
[23] BHARDWAJ A, JOSHI S, SHARMA R, et al. QTc prolongation in patients of cirrhosis and its relation with disease severity: An observational study from a rural teaching hospital[J]. J Family Med Prim Care, 2020, 9(6): 3020-3024. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_341_20.
[24] OU M, TIAN Y, ZHUANG GQ, et al. QTc interval prolongation in liver cirrhosis with upper gastrointestinal bleeding[J]. Med Clin (Barc), 2021, 156(2): 68-75. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.06.059.
[25] KIM SM, GEORGE B, ALCIVAR-FRANCO D, et al. QT prolongation is associated with increased mortality in end stage liver disease[J]. World J Cardiol, 2017, 9(4): 347-354. DOI: 10.4330/wjc.v9.i4.347.

收稿日期：2024-11-28；**录用日期：**2025-03-03
本文编辑：刘晓红

引证本文：LI Y, LI SH, WANG QQ, et al. Predictive value of QTc for short-term prognosis in patients with cirrhotic ascites[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(7): 1371-1379.
李叶, 李生浩, 王晴晴, 等. QTc间期对肝硬化腹水患者短期预后的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(7): 1371-1379.

·消息·

《临床肝胆病杂志》被美国BIOSIS Citation Index、BIOSIS Previews、Biological Abstracts数据库收录

2025年6月10日，科睿唯安（Clarivate Analytics）来函通知，《临床肝胆病杂志》被Web of Science合集中的BIOSIS Citation Index（生命科学引文索引，BCI）、BIOSIS Previews（生命科学信息预览，BP）、Biological Abstracts（生命科学文摘，BA）等3个数据库收录。

BCI是生命科学领域内容最权威的引文索引数据库之一，不仅收录BP数据库全部期刊信息，还包含Web of Science未索引的原始研究报告以及重要研究文献的参考文献数据等。

BP数据库包含BA和BA/RRM（Report-Reviews-Meetings）的内容，作为全球生命科学领域最全面的信息来源和检索工具，其收录范围涵盖生物学、生物化学、生物工程学、植物学、临床和实验医学、药理学、动物学、农学和兽医学等领域的期刊、书籍、报告、会议和专利，可检索1926年以来超3 100万条相关记录。目前，BP数据库已收录涵盖90多个国家的4 867种高质量期刊，其中中国期刊175种。

《临床肝胆病杂志》编辑部
2025年7月25日